



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7420

BUENOS AIRES, 04 DIC 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014474-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada COVERAM / PERINDOPRIL - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, COVERAM 5/5: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril Arginina - 6,935 mg de Besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de Amlodipina; COVERAM 5/10: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina - 13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina; COVERAM 10/5: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina - 6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina; COVERAM 10/10: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina - 13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina; aprobada por Certificado Nº 55.963.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7420

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y la Circular ANMAT N° 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 202 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada COVERAM / PERINDOPRIL - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7420**

concentración: COMPRIMIDOS, COVERAM 5/5: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril Arginina - 6,935 mg de Besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de Amlodipina; COVERAM 5/10: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina - 13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina; COVERAM 10/5: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina - 6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina; COVERAM 10/10: 6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina - 13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina, aprobada por Certificado Nº 55.963 y Disposición Nº 7999/10, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 77 a 151, para los prospectos y de fojas 153 a 176, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7999/10 los prospectos autorizados por las fojas 77 a 101 y la información para el paciente autorizada por las fojas 153 a 160, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.963 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7420

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014474-13-3

DISPOSICIÓN N°

7420

js


Dr. OTTO A. ÖRSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9
9
~



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7.42.0**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.963 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COVERAM / PERINDOPRIL - AMLODIPINA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, COVERAM 5/5:
3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril Arginina -
6,935 mg de Besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de Amlodipina;
COVERAM 5/10: 3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de
Perindopril arginina - 13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a
10 mg de amlodipina; COVERAM 10/5: 6,790 mg de Perindopril
equivalente a 10 mg de Perindopril arginina - 6,935 mg de besilato de
amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina; COVERAM 10/10: 6,790 mg
de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina - 13,870 mg de
besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7999/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016763-09-2.-



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 1078/12.-	Prospectos de fs. 77 a 151, corresponde desglosar de fs. 77 a 101. Información para el paciente de fs. 153 a 176, corresponde desglosar de fs. 153 a 160.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

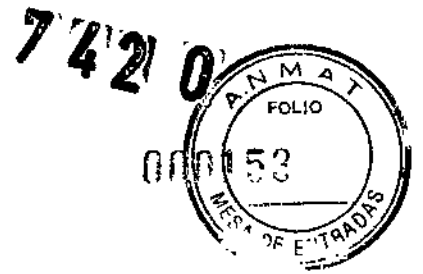
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma **SERVIER ARGENTINA S.A.**, Titular del Certificado de Autorización N° 55.963 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**04 DIC. 2013**...

Expediente N° 1-0047-0000-014474-13-3

DISPOSICIÓN N°

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7420



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

COVERAM®
PERINDOPRIL-AMLODIPINA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Irlandesa

Composición:

Cada comprimido contiene

Coveram 5 / 5 - Perindopril-Amlodipina

3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina

6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Coveram 5 / 10 - Perindopril- Amlodipina

3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina

13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10mg de amlodipina.

Coveram 10 / 5 - Perindopril- Amlodipina

6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina

6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Coveram 10 / 10 - Perindopril- Amlodipina

6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina

13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Silice coloidal anhidra.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es COVERAM y para qué se utiliza
2. Antes de tomar COVERAM
3. Cómo tomar COVERAM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de COVERAM
6. Información adicional

1. QUÉ ES COVERAM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

COVERAM está indicado para el tratamiento de la presión arterial alta (hipertensión) y/o para el tratamiento de la enfermedad coronaria estable

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Firma: NAYLA SABBATELLA
M.N. 17783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

772 0



(una enfermedad en la que la aportación de sangre al corazón está reducida o bloqueada).

Los pacientes que ya toman perindopril y amlodipina administrados en comprimidos separados pueden tomar en su lugar un comprimido de COVERAM que contiene ambos ingredientes.

COVERAM es una asociación de dos principios activos, perindopril y amlodipina.

Perindopril es un inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). Amlodipina es un antagonista del calcio (que pertenece al grupo de medicamentos llamados dihidropiridinas). Ambos actúan de forma conjunta ensanchando y relajando los vasos sanguíneos por lo que la sangre pasa más fácilmente a través de ellos y hacen que su corazón mantenga más fácilmente un flujo de sangre adecuado.

2. ANTES DE TOMAR COVERAM

No tome COVERAM

- si es alérgico (hipersensible) al perindopril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, o a amlodipino o a cualquier otro antagonista del calcio, o a cualquiera de los demás componentes de COVERAM,
- si está embarazada
- si ha experimentado síntomas como respiración con pitos, inflamación de la cara o lengua, picor intenso o erupciones cutáneas graves con algún tratamiento previo con inhibidores de la ECA o si usted o algún miembro de su familia ha tenido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (un trastorno denominado angioedema),
- si usted tiene en el corazón un estrechamiento de la válvula aórtica (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una enfermedad en la que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre al cuerpo),
- si tiene la presión arterial muy baja (hipotensión),
- si usted sufre de insuficiencia cardíaca después de un ataque al corazón.

Tenga especial cuidado con COVERAM

Si se dan alguna de las siguientes circunstancias consulte con su médico antes de tomar COVERAM:

- si padece cardiomiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva la sangre al riñón),
- Insuficiencia del corazón,
- Aumento grave de la presión sanguínea (crisis hipertensiva),
- si padece de cualquier otro problema de corazón,
- si padece problemas de hígado,
- si padece problemas de riñón o está recibiendo diálisis,
- si sufre una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo) como un lupus eritematoso sistémico o esclerodermia,
- si tiene diabetes,
- si está siguiendo una dieta baja en sal o está utilizando sustitutos de la sal que contengan potasio, (es necesario un buen equilibrio del nivel de potasio en sangre),
- si es una persona de edad avanzada y su dosis necesita aumentarse.

Informe a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

2

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7/4/2



estarlo). No se recomienda utilizar COVERAM al inicio del embarazo, y en ningún caso debe administrarse si está embarazada de más de tres meses, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento (ver sección Embarazo).

Cuando esté tomando COVERAM, debe informar también a su médico:

- si va a someterse a anestesia general y/o cirugía mayor,
- si ha sufrido recientemente diarrea o vómitos,
- si va a someterse a una aféresis de LDL (eliminación del colesterol de su sangre mediante una máquina),
- si va a recibir un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos alérgicos a las picaduras de abejas o avispas,

COVERAM no está recomendado para su uso en niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Debe evitar tomar COVERAM con:

- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión),
- Estramustina (usado para el tratamiento del cáncer),
- diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio.

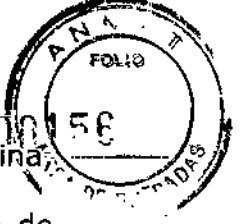
El tratamiento con COVERAM puede verse afectado por otros medicamentos. Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede precisar una precaución especial:

- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial, incluyendo diuréticos (medicamentos que aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- antiinflamatorios no esteroideos (ej. ibuprofeno) para aliviar el dolor o dosis altas de ácido acetilsalicílico,
- medicamentos para tratar la diabetes (como la insulina),
- medicamentos para tratar trastornos mentales tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia etc. (ej. antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antidepresivos tipo imipramina, neurolépticos),
- inmunosupresores (medicamentos que reducen el mecanismo de defensa del cuerpo) utilizados para tratar trastornos autoinmunes o después de un trasplante (ej. ciclosporina),
- alopurinol (para el tratamiento de la gota),
- procainamida (para el tratamiento de los latidos cardíacos irregulares),
- vasodilatadores incluyendo nitratos (medicamentos que ensanchan los vasos sanguíneos),
- heparina (medicamentos usados para fluidificar la sangre),
- efedrina, noradrenalina o adrenalina (medicamentos usados para tratar la presión arterial baja, shock o asma),
- baclofeno o dantroleno (infusión inyectable) ambos usados para tratar la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple; dantroleno también se utiliza para tratar la hipertermia maligna durante la anestesia (los síntomas incluyen fiebre muy alta y rigidez muscular),
- algunos antibióticos como rifamicina, eritromicina, claritromicina,

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

3

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14769
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

- 000056

- agentes antiepilépticos como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona,
 - Itraconazol, ketoconazol (medicamentos usados para el tratamiento de las infecciones producidas por hongos),
 - Alfa bloqueantes usados para el tratamiento de la hipertrofia de próstata como prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina,
 - amifostina (usada para prevenir o reducir los efectos adversos causados por otros medicamentos o por la radioterapia que se utiliza para tratar el cáncer),
 - corticosteroides (utilizados para tratar diferentes enfermedades incluyendo asma grave y artritis reumatoide),
 - sales de oro, especialmente con administración intravenosa (usados para tratar los síntomas de la artritis reumatoide),
 - ritonavir, indinavir, nelfinavir (también llamados inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el SIDA).

Toma de COVERAM con los alimentos y bebidas

Debe tomar COVERAM antes de una comida.

Las personas que están tomando COVERAM no deben consumir pomelo, ni zumo de pomelo. Esto se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del ingrediente activo amlodipino y aumentar sus efectos de forma imprevisible, lo que puede causar un mayor efecto de bajada de la presión arterial producida por COVERAM.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). Su médico generalmente le recomendará que deje de tomar COVERAM antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de COVERAM. No se recomienda utilizar COVERAM al inicio del embarazo, y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

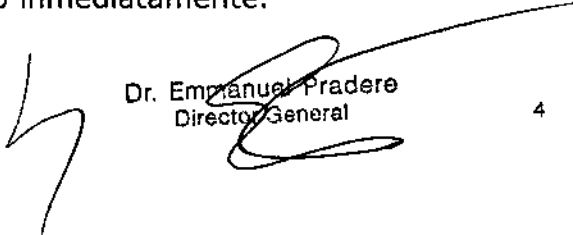
Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar con el mismo. No se recomienda el uso de COVERAM durante la lactancia materna, y su médico elegirá otro tratamiento para usted si desea dar de mamar, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

Conducción y uso de máquinas

COVERAM puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si los comprimidos le hacen sentirse enfermo, mareado, débil o cansado, o le producen dolor de cabeza, no conduzca ni use maquinaria y consulte con su médico inmediatamente.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General



Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



7.02.1



Información importante sobre algunos de los componentes de COVERAM

COVERAM contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR COVERAM

Siga exactamente las instrucciones de administración de COVERAM indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trague el comprimido entero con la ayuda de un vaso de agua, tome el comprimido preferiblemente a la misma hora cada día, por la mañana y antes del desayuno. Su médico decidirá la dosis correcta. La dosis normal es 1 comprimido al día.

COVERAM se receta normalmente a pacientes que ya toman perindopril y amlodipina en comprimidos separados.

Si toma más COVERAM del que debiera

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

El síntoma más frecuente en caso de sobredosis es la disminución de la presión arterial. Puede producirle mareos o desmayos. Si esto ocurre puede ayudarlo acostarse con las piernas levantadas.

Si olvidó tomar COVERAM

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento continuo es más eficaz. Sin embargo, si olvidó tomar una dosis de COVERAM tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con COVERAM

Como el tratamiento con COVERAM normalmente es de por vida, debe hablar con su médico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

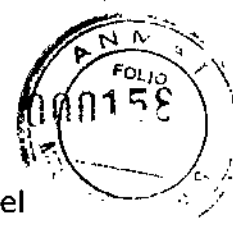
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, COVERAM puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

5

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 4763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



Si experimenta alguno de los siguientes síntomas, interrumpa enseguida el tratamiento con este medicamento y comuníquese **inmediatamente** a su médico:

- Silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad para respirar,
- hinchazón de los párpados, cara o labios,
- hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar,
- Reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas,
- fuertes mareos o desmayos,
- ataque al corazón, latido del corazón anormal o inusualmente rápido.
- Inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar.

Se han notificado los siguientes **efectos adversos frecuentes**. Si alguno de estos le causa problemas o si **duran más de una semana, consulte con su médico.**

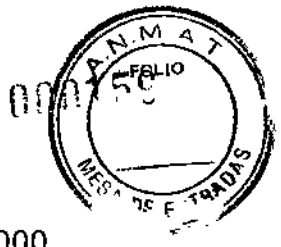
- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, mareo, somnolencia (especialmente al principio del tratamiento), vértigo, entumecimiento o sensación de hormigueo en las extremidades, alteraciones de la vista (incluyendo visión doble), acúfenos (sensación de ruidos en los oídos), palpitaciones (sentir los latidos del corazón), enrojecimiento, sensación de mareo leve debido a una presión arterial baja, tos, dificultad para respirar, náuseas (sentirse indisputo), vómitos, dolor abdominal, alteraciones del gusto, dispepsia ó dificultad para la digestión, diarrea, estreñimiento, reacciones alérgicas (como erupciones cutáneas, picores), calambres musculares, cansancio, debilidad, hinchazón de tobillos (edema).

Se han notificado otros efectos adversos que se incluyen en la siguiente lista. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): cambios de humor, ansiedad, depresión, insomnio, trastornos del sueño, temblor, desmayos, pérdida de la sensación de dolor, rinitis (nariz congestionada o con moqueo), alteración del hábito intestinal, pérdida de cabello, manchas rojas en la piel, decoloración de la piel, dolor de espalda, dolor muscular o de articulaciones, dolor de pecho, trastorno de la micción, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, aumento del número de veces de orinar, dolor, sensación de malestar, broncoespasmo (opresión en el pecho, respiración con pitos y dificultad para respirar), boca seca, angioedema (síntomas tales como respiración con pitos, inflamación de la cara o lengua), problemas de riñón, impotencia, aumento de la sudoración, incomodidad o aumento de las mamas en los hombres, aumento o

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



- pérdida de peso.
- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): confusión.
- Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): trastornos cardiovasculares (latido cardíaco irregular, angina de pecho, infarto de miocardio e ictus), neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía), hinchazón de los párpados, cara o labios, hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar, reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor intenso, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (síndrome de Stevens Johnson), eritema multiforme (eritema de la piel que a menudo empieza con manchas rojas que pican en la cara, brazos o piernas), sensibilidad a la luz, trastornos de la sangre, inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar, función anormal del hígado, inflamación del hígado (hepatitis), coloración amarillenta de la piel (ictericia), aumento de enzimas hepáticas que pueden tener efecto en algunas pruebas médicas, hinchazón abdominal (gastritis), trastorno en los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o entumecimiento, aumento de la tensión muscular, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), inflamación de las encías, exceso de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Los siguientes efectos adversos han sido también notificados por pacientes que toman COVERAM: hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en sangre), trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.


5. CONSERVACIÓN DE COVERAM


Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.


Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

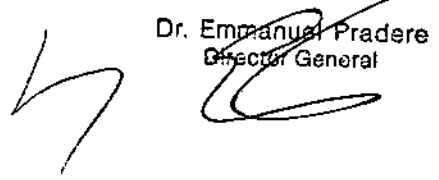
Aspecto del producto y contenido del envase de COVERAM

COVERAM 5mg / 5mg comprimidos son comprimidos blancos, con forma oblonga, grabados con la inscripción 5/5 en una cara y  en la otra cara.

COVERAM 10mg / 5mg comprimidos son comprimidos blancos, con forma triangular, grabados con la inscripción 10/5 en una cara y  en la otra cara.

COVERAM 5mg / 10mg comprimidos son comprimidos blancos, con forma cuadrada, grabados con la inscripción 5/10 en una cara y  en la otra cara.


COVERAM 10mg / 10mg comprimidos son comprimidos blancos, con forma


Dr. Emmanuel Pradere
Director General


Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

420



redonda, grabados con la inscripción 10/10 en una cara y  en la otra cara.

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 55963.

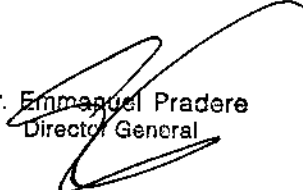
Elaborado en Servier (Ireland) Industries LTD

Representante e Importador

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Libertador 5926, 8vo piso (C1428AR) C.A.B.A.

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.


Dr. Emmanuel Pradere
Director General


Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14163
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



7720



COVERAM®
PERINDOPRIL-AMLODIPINA
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Irlandesa

Composición:

Cada comprimido contiene

Coveram 5 / 5 - Perindopril-Amlodipina

3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina

6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Coveram 5 / 10 - Perindopril- Amlodipina

3,395 mg de Perindopril equivalente a 5 mg de Perindopril arginina

13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10mg de amlodipina.

Coveram 10 / 5 - Perindopril- Amlodipina

6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina

6,935 mg de besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Coveram 10 / 10 - Perindopril- Amlodipina

6,790 mg de Perindopril equivalente a 10 mg de Perindopril arginina

13,870 mg de besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Sílice coloidal anhidra.

Acción terapéutica:

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA (IECAs) y bloqueantes del canal de calcio. Código ATC: C09BB04.

Indicaciones:

Indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y/o de la enfermedad coronaria estable, en pacientes ya controlados con Perindopril y Amlodipina administrados de forma concomitante a la misma dosis.

Propiedades farmacológicas:

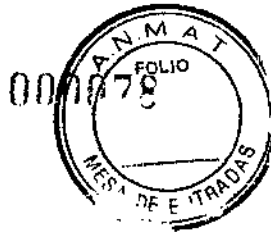
Perindopril:

Es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (Enzima Convertidora de Angiotensina ECA). La enzima convertidora, o kinasa, es una exopeptidasa que transforma la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II y causa también la degradación de la bradicinina (vasodilatadora) en heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA da como resultado una reducción de angiotensina II en el plasma, lo cual lleva a un aumento en la actividad de la renina en plasma (por inhibición de la respuesta negativa de la liberación de la renina) y a una reducción en la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradicinina, su inhibición también da calicreína -

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7420



cinina locales (y por lo tanto también causa la activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya a la acción de los IECAs para reducir la presión arterial y es parcialmente responsable de algunos de sus efectos secundarios (por ej. tos). Perindopril actúa a través de su metabolito activo, el Perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran ninguna inhibición de la actividad de la ECA *in vitro*.

Hipertensión: Perindopril es activo en todos los grados de hipertensión: leve, moderada, grave; se observa una disminución en las presiones arteriales sistólicas y diastólicas tanto en posición decúbito supino como de pie. Reduce la resistencia vascular periférica, lo que lleva a una reducción en la presión arterial, aumentando el flujo de la sangre periférica, sin ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca.

Como regla general aumenta el flujo sanguíneo renal, mientras que la velocidad de filtración glomerular (VFG) por lo general no se modifica. La actividad antihipertensiva alcanza su nivel máximo entre las 4 y las 6 horas luego de una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos son alrededor de un 87-100 % de los efectos pico.

La disminución en la presión arterial ocurre rápidamente. En pacientes que responden, la normalización se alcanza en el transcurso de un mes y persiste sin que ocurra taquifilaxia.

La discontinuación del tratamiento no provoca un efecto rebote.

Perindopril reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo. En los hombres, se ha confirmado que tiene propiedades vasodilatadoras. Mejora la elasticidad de las grandes arterias y disminuye la relación media / lumen de las pequeñas arterias.

Pacientes con enfermedad coronaria estable: El estudio EUROPA fue un estudio multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, el cual tuvo una duración de 4 años. Doce mil doscientos dieciocho (12218) pacientes mayores de 18 años fueron randomizados para recibir 8 mg de Perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de Perindopril arginina). (n=6.110) o placebo (n=6.108). La población en estudio tenía evidencia de enfermedad arterial coronaria sin evidencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En general, el 90% de los pacientes tuvieron un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibieron la medicación del estudio además de la terapia convencional incluyendo antiagregantes plaquetarios, agentes hipolipemiantes y beta bloqueantes. El objetivo primario de eficacia fue el compuesto de mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio no fatal y/o el paro cardíaco con reanimación. El tratamiento con 8 mg de Perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de Perindopril arginina) una vez al día dio como resultado una reducción absoluta significativa en el punto final (endpoint)

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. MAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7420



primario del 1,9% (reducción de riesgo relativa del 20%, 95% IC [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

En pacientes con historia de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% correspondiente a una RRR del 22,4% (95% IC [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) en el punto final primario en comparación con el placebo.

Amlodipina:

Es un inhibidor del flujo de iones de calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas (bloqueante del canal lento o antagonista iónico del calcio) e inhibe el influjo transmembrana de los iones de calcio dentro del músculo vascular liso y cardíaco.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo vascular liso. No se estableció por completo cuál es el mecanismo preciso por medio del cual la amlodipina alivia la angina pero la amlodipina reduce la carga isquémica total por medio de las siguientes dos acciones:

- Dilata las arteriolas periféricas y por lo tanto reduce la resistencia periférica total (carga posterior) contra la cual funciona el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, esta descarga del corazón reduce el consumo de energía del miocardio y la necesidad de oxígeno.
- El mecanismo de acción de la amlodipina probablemente también incluye la dilatación de las principales arterias coronarias y las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de arteria coronaria (Angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes con hipertensión, la dosis una vez al día brinda reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición decúbiteo supino y de pie durante 24 horas. Debido al lento inicio de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de la amlodipina.

En pacientes con angina, la administración una vez al día de la amlodipina aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión del segmento ST de 1mm y disminuye tanto la frecuencia en los ataques de angina como el consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

La amlodipina no estuvo asociada con efectos metabólicos adversos o cambios en los lípidos en plasma y su uso es adecuado en pacientes con asma, diabetes y gota.

Pacientes con enfermedades arteriales coronarias (EAC):

Se ha evaluado la eficacia de amlodipina en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) de forma

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NATALIA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



independiente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 1.997 pacientes: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipina, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalapril y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipina se asoció a un menor número de hospitalizaciones por angina de pecho y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT					
Resultados	Porcentaje de eventos cardiovasculares Nº. (%)			Amlodipina vs. Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC del 95%)	Valor de P
Objetivo principal Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<i>Componentes individuales</i>					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM no mortal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Accidente cerebrovascular- AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva - ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Reanimación tras paro cardíaco	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Reinicio de la enfermedad vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases II-IV de la NYHA, han mostrado que amlodipina no produjo deterioro clínico, determinado por la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ha demostrado que amlodipina no produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que

Dr. Emmanúel Pradere
Director General

Farm. NAYLA GABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7/10/20



sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de ECA, digitálicos, y diuréticos, amlodipina no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población amlodipina se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar.

Estudio sobre el tratamiento para prevenir infartos al corazón (ALLHAT):

Se realizó un estudio randomizado, doble ciego, sobre morbilidad-mortalidad llamado ALLHAT (Estudio sobre Tratamiento Antihipertensivo y de Disminución de Lípidos para Prevenir Ataque al Corazón) para comparar las terapias con drogas más nuevas: amlodipina 2,5-10 mg/d (bloqueante del canal de calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (IECA) como tratamientos de primera línea con las terapias que utilizan diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg/d en hipertensión leve a moderada.

Se randomizó un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se les hizo un seguimiento durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de EAC adicional, incluyendo: Ictus o infarto de miocardio > de 6 meses antes del enrolamiento o documentación de otra ECV arteriosclerótica (en general 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofia del ventrículo izquierdo diagnosticada por medio de electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), fumador activo (21,9%).

El criterio principal de valoración fue un compuesto de EAC fatal o infarto de miocardio no fatal. No hubo una diferencia significativa en el criterio principal de valoración entre la terapia en base a amlodipina y la terapia en base a clortalidona: RR 0,98 (95% IC (0,90-1,07) p=0,65). Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipina en comparación con el grupo que recibía terapia con clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% IC [1,25-1,52] p<0,001)). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa entre la terapia en base a amlodipina y la terapia en base a clortalidona, RR 0,96 (95% IC [0,89-1,02] p=0,20).

Propiedades farmacocinéticas:

La velocidad y el grado de absorción de Perindopril y Amlodipina de Coveram no presentan diferencias significativas, respectivamente, de la velocidad y el grado de absorción de Perindopril y Amlodipina de las formulaciones de comprimidos individuales.

Perindopril:

Luego de la administración oral, la absorción de Perindopril es rápida y la concentración pico se alcanza en el transcurso de 1 hora. La vida media de Perindopril en plasma equivale a 1 hora.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

2



Perindopril es una pro-droga. El 27% de la dosis de Perindopril administrada llega al torrente sanguíneo como el metabolito activo Perindoprilato. Además del Perindoprilato activo, Perindopril produce cinco metabolitos, todos inactivos.

El pico de concentración plasmática máxima del Perindopril se alcanza en el transcurso de 3 a 4 horas.

Como la ingesta de alimentos disminuye la conversión a Perindoprilato, y por lo tanto la Biodisponibilidad, Perindopril arginina deberá administrarse oralmente en una única dosis diaria por la mañana antes de ingerir alimentos.

Se ha demostrado que existe una relación lineal entre la dosis de Perindopril y su exposición en el plasma.

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 l/kg para Perindoprilato libre. La fijación proteica de Perindoprilato a proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de la angiotensina, pero depende de la concentración. El Perindoprilato se elimina a través de la orina y la vida media efectiva de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, lo que da como resultado un estado constante en el transcurso de 4 días.

La eliminación de Perindoprilato disminuye en las personas de edad avanzada, y también en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. Por lo tanto, el seguimiento médico usual deberá incluir el monitoreo frecuente de la creatinina y del potasio.

El clearance de Perindoprilato por diálisis equivale a 70 ml/min.

La cinética de Perindopril se modifica en pacientes que sufren cirrosis: el clearance hepático de la molécula madre se reduce a la mitad. Sin embargo, la cantidad de Perindoprilato formado no disminuye y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Amlodipina:

Luego de la administración oral de dosis terapéuticas, hay una buena absorción de la amlodipina logrando niveles pico en sangre entre 6-12 horas luego de la dosis. Se calculó que la Biodisponibilidad absoluta es de entre un 64 y 80%. El volumen de distribución es de alrededor de 21 l/kg.. Estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% de la amlodipina circulante se fija a las proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipina no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35-50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Uso en ancianos: el tiempo para alcanzar las máximas concentraciones plasmáticas de amlodipina es similar en sujetos ancianos y en más jóvenes. El aclaramiento de Amlodipina tiende a disminuir con los

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14769
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

20



consiguientes aumentos en el AUC y en la vida media de eliminación en los pacientes ancianos. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Uso en pacientes con alteración de la función hepática: En relación con la administración de amlodipina, los datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son muy limitados. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipina disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Posología y forma de administración:

Vía oral.

Un comprimido diario, preferiblemente antes del desayuno.

La combinación de dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial.

Si se requiere un cambio de la posología, puede modificarse la dosis de COVERAM o se puede considerar un ajuste de dosis individual con una combinación libre.

Poblaciones especiales:

Pacientes con deterioro renal y de edad avanzada:

La eliminación de Perindopril disminuye en las personas de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal. Por lo que el seguimiento médico incluirá el monitoreo frecuente de la creatinina y del potasio.

COVERAM puede administrarse en pacientes con Clcr \geq 60ml/min, y no es adecuado para pacientes con Clcr $<$ 60ml/min. En estos pacientes, se recomienda un ajuste de la dosis individual con los monocomponentes.

Amlodipina, a dosis similares, se tolera bien, tanto en pacientes de edad avanzada como en pacientes más jóvenes. Aunque se recomienda un régimen de dosis normal, el aumento de la dosis se debe realizar la precaución en los pacientes de edad avanzada.

Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipina, no se correlacionan con el grado de deterioro renal. Amlodipina no es dializable.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han establecido recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada; por lo tanto se debe seleccionar la dosis con precaución y se debe comenzar con el rango inferior de dosis. Para encontrar la dosis óptima de inicio y dosis de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ser ajustada individualmente mediante la combinación libre de amlodipina y perindopril. La farmacocinética de amlodipina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 74783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

772 0000084



hepática grave, el tratamiento con amlodipina se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

Población pediátrica:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de perindopril y amlodipina en combinación, por lo que COVERAM no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Contraindicaciones:

Relacionadas con Perindopril:

- Hipersensibilidad a Perindopril o a cualquier otro IECA,
- Antecedentes de angioedema asociado con un tratamiento previo con un IECA,
- Angioedema hereditario o idiopático,
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.

Relacionadas con la amlodipina:

- Hipotensión grave,
- Hipersensibilidad a la amlodipina o a derivados de dihidropiridina,
- Shock, incluyendo shock cardiogénico,
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto),
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable luego de un infarto agudo de miocardio.

Relacionadas con Perindopril- amlodipina:

Todas las contraindicaciones relacionadas a cada componente, se aplican a la asociación.

Hipersensibilidad a los excipientes.

Embarazo y lactancia:

Debido a los efectos de los componentes individuales de esta asociación COVERAM no está recomendado durante el primer trimestre de embarazo. COVERAM está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

COVERAM no está recomendado durante la lactancia. Por tanto se debe tomar una decisión entre abandonar la lactancia o interrumpir el tratamiento con COVERAM teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

Embarazo:

Relacionado con perindopril:

No se recomienda el uso de los IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de los IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Relacionado con amlodipina:

No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en la especie humana.

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva a dosis altas. El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia:

Relacionado con perindopril:

No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Relacionado con amlodipina:

Se desconoce si el amlodipina es eliminado en la leche materna. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento con amlodipina teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7770 0



Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Todas las advertencias relacionadas con cada monocomponente, deben aplicarse a la asociación.

Relacionadas con Perindopril:

Advertencias especiales:

Hipersensibilidad /Angioedema:

Rara vez se ha reportado angioedema en la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA incluyendo Perindopril. Esto puede producirse durante el tratamiento.

En esos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento e iniciar un monitoreo hasta asegurar una completa desaparición de los síntomas. En los casos en los que la inflamación afecte sólo cara y labios, el cuadro clínico puede resolverse sin tratamiento, aunque el uso de antihistamínicos es útil para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado con edema de laringe puede ser fatal. Cuando se ve afectada la lengua, la glotis o la laringe, que puede obstruir las vías respiratorias, debe administrarse inmediatamente tratamiento de urgencia, administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estricto control hasta la desaparición de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionados con la toma de un IECA pueden tener mayor riesgo de sufrir angioedema mientras están recibiendo un IECA.

En raras ocasiones se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos): en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos que incluyeron tomografía computada del abdomen, ultrasonido o cirugía, y los síntomas revirtieron al interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes que reciben IECAs y que presentan dolor abdominal.

Reacciones anafilácticas durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Rara vez se han notificado estas reacciones con amenaza de vida en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron al

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

420



suspender temporalmente el tratamiento con IECAs antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Los pacientes que recibieron IECAs durante el tratamiento de desensibilización (por ej. Veneno de himenópteros) experimentaron reacciones anafilactoides. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal de los IECAs, pero reaparecieron tras una re-exposición inadvertida.

Neutropenia / Agranulocitosis / Trombocitopenia / Anemia:

Se han reportado casos de neutropenia /agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECAs.

En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones raramente se presenta neutropenia.

Perindopril debe usarse con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con allopurinol o procainamida, o en combinación de estos factores de riesgo especialmente si hay una alteración renal previa.

Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones serias, de los cuales muy pocos no respondieron a la terapia intensiva con antibióticos.

Si se usa Perindopril en este tipo de pacientes, se recomienda un monitoreo periódico del recuentos de glóbulos blancos y se les pedirá a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección (p. ej., dolor de garganta, fiebre).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un IECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Si se confirma un embarazo, el tratamiento con IECAs debe suspenderse inmediatamente, y en caso necesario, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Precauciones de uso:

Hipotensión:

Los IECA pueden provocar una disminución de la presión arterial. Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones. Existen más probabilidades de que ocurra en pacientes con hipovolemia, ej. por medio de terapia con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o que sufran hipertensión severa dependiente de la renina.

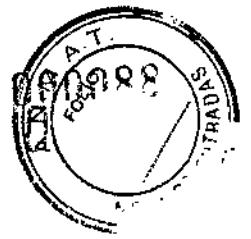
En pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, se deberá monitorear de cerca la presión arterial, la función renal y el potasio sérico durante el tratamiento con COVERAM.

Iguals consideraciones deberán tomarse en el caso de pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en las que una

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7/72



disminución excesiva de la presión arterial puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En caso de hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y, de ser necesario, deberá recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, por lo general puede continuarse sin dificultad una vez que haya aumentado la presión arterial tras reestablecerse la volemia.

Estenosis de la válvula mitral o aórtica / cardiomiopatía hipertrófica:

Como otros IECA, Perindopril debe administrarse con precaución a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, en el caso de estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal:

En casos de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 60 ml/min) se recomienda ajustar la dosis inicial de perindopril según el clearance de creatinina del paciente y en función de su respuesta al tratamiento.

La vigilancia periódica del potasio y de la creatinina forman parte de la práctica médica habitual en pacientes con insuficiencia renal.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un riñón único, que fueron tratados con IECAs, se han observado incrementos de la urea en sangre y de la creatinina sérica, generalmente reversibles al discontinuar la terapia. Esto puede ocurrir especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En presencia de hipertensión renovascular, existe un mayor riesgo de hipotensión severa y de insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal vascular aparente preexistente han desarrollado aumentos de la urea en sangre y de la creatinina sérica, por lo general menores y transitorios, en especial cuando se administró Perindopril en forma concomitante con un diurético. Esto puede ocurrir con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Insuficiencia hepática:

En raras ocasiones los IECAs estuvieron relacionados con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y evoluciona a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No hay una buena comprensión de cuál es el mecanismo de este síndrome. Los pacientes que reciben IECAs y que desarrollan ictericia o marcados aumentos de las enzimas hepáticas deben discontinuar inmediatamente el tratamiento y recibir seguimiento médico adecuado.

Raza:

Los IECAs causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con los que no pertenecen a esa raza.

Al igual que con otros IECAs, Perindopril puede ser menos efectivo para reducir la presión arterial en personas de raza negra, posiblemente por la mayor prevalencia de niveles bajos de renina en este tipo de población.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7/4 2



Tos:

Se ha reportado tos con el uso de IECA. Generalmente, de forma característica la tos seca, persistente y se resuelve al suspender el tratamiento. La tos inducida por un IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Intervención quirúrgica / Anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o bajo anestesia con agentes que provocan hipotensión, COVERAM puede bloquear la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de la renina. Un día antes de la cirugía se deberá discontinuar el tratamiento. Si ocurre hipotensión y se considera que es consecuencia de este mecanismo de acción, se puede corregir por medio de la expansión de la volemia.

Hipercalemia:

Se han observado aumentos en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluyendo Perindopril. Los factores de riesgo para el desarrollo de hipercalemia incluyen la insuficiencia renal, el empeoramiento de la función renal, la edad (> 70 años), la diabetes mellitus, los eventos intercurrentes, en particular la deshidratación, la descompensación cardíaca aguda, la acidosis metabólica y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej. espironolactona, eplerenona, triamtireno o amilorida), de suplementos de potasio o sustitutos de la sal con contenido de potasio; o aquellos pacientes que están tomando otras drogas asociadas con incrementos del potasio sérico (por ej. heparina). El uso de suplementos del potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustituto de la sal con contenido de potasio particularmente en pacientes que presentan insuficiencia renal puede provocar un aumento significativo del potasio sérico. La hipercalemia puede provocar arritmias serias, en algunos casos fatales. Si se considera apropiado usar Perindopril concomitantemente con cualquiera de los agentes mencionados más arriba, se los deberá utilizar con precaución y se deberá realizar un monitoreo frecuente del potasio sérico.

Pacientes diabéticos:

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, se deberá monitorear de cerca la glucemia durante el primer mes de tratamiento con IECA.

Relacionadas con la amlodipina:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina en crisis hipertensivas.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, con amlodipina controlado frente

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

74210



a con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica NYHA (Clasificación NYHA, New York Heart Association Classification) clase cardíaca grave (clases III o IV, amlodipina fue asociado con un aumento de las notificaciones de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar a pesar de una diferencia no significativa fue mayor en el grupo tratado con amlodipina que en la incidencia de deterioro de la insuficiencia cardíaca en comparación con el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: La semivida de amlodipina se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el tratamiento con amlodipina se debe iniciar con la dosis más baja del rango y se debe utilizar con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere un ajuste lento de la dosis y una monitorización cuidadosa.

Uso en pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución.

Uso en insuficiencia renal: En estos pacientes, amlodipina puede usarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipina no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipina no es dializable.

Relacionadas con Perindopril arginina / amlodipina (COVERAM):

Todas las advertencias referidas a cada componente, relacionadas anteriormente, deben aplicarse también a la asociación fija de COVERAM.

Excipientes - Lactosa: Debido a la presencia de lactosa, pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, mala absorción de glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa de Lapp **no deberán tomar este producto medicinal.**

Interacciones:

No está recomendado el uso concomitante de COVERAM con litio, diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio, o dantroleno.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Relacionadas con Perindopril:

Uso concomitante no recomendado:

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farró NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

1420



Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sales con contenido de potasio:

Aunque normalmente el potasio sérico se mantiene dentro de los límites normales, en algunos pacientes tratados con perindopril puede aparecer hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona, el triamtireno o la amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de sales con contenido de potasio pueden provocar aumentos significativos en el potasio sérico y, por lo tanto, no se los recomienda. Si se indica el uso concomitante debido a hipocalcemia documentada, se deberá tener mucho cuidado y habrá que monitorear el potasio sérico con frecuencia.

Litio:

No se recomienda la combinación de Perindopril con litio. Si se determina que la combinación es necesaria, se recomienda hacer un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos del litio. Durante el uso concurrente de IECAs se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas del litio (neurotoxicidad grave).

Estramustina:

Riesgo de aumento en los efectos adversos tales como edema angioneurótico (angioedema).

Uso concomitante que requiere cuidado especial:

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) incluyendo aspirina (ácido acetilsalicílico) ≥ 3 g/día: Cuando se administran IECAs junto con AINES (del tipo del ácido acetilsalicílico empleado como antiinflamatorio, los inhibidores de COX-2 y los AINES no selectivos) puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo.

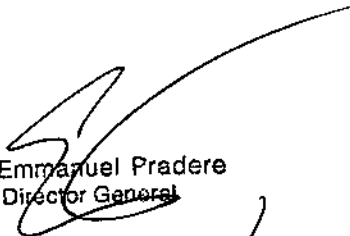
La administración concomitante de IECAs y de drogas antiinflamatorias no esteroideas puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo posible falla renal aguda, y un aumento en el potasio sérico, en especial en pacientes con una pobre función renal preexistente. La combinación deberá administrarse con precaución, en especial en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deberán tener una hidratación adecuada y se deberá considerar realizar un monitoreo de la función renal luego de comenzar la terapia concomitante, y de ahí en más monitoreo periódico.

Agentes antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes):

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede aumentar el efecto hipoglucémico en personas diabéticas que reciben tratamiento con insulina o con sulfonamidas hipoglucemiantes. Rara vez ocurren episodios de hipoglucemia (probablemente haya una mejoría en la tolerancia a la glucosa que deriva en una reducción en la necesidad de insulina).

Uso concomitante a tener en cuenta:

Diuréticos:


Dr. Emmanúel Pradere
Director General


Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14703
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

742000092



Los pacientes que reciben diuréticos, y en especial aquellos que tienen una reducción de la volemia y/o pérdida de sales, pueden experimentar una excesiva reducción de la presión arterial luego de comenzar la terapia con un IECA. La posibilidad de sufrir efectos hipotensores se puede reducir discontinuando el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal antes de comenzar la terapia con dosis bajas y progresivas de Perindopril.

Simpaticomiméticos:

Pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECAs.

Oro:

En raras ocasiones se han reportado reacciones nitritoides (que incluye síntomas como acoloramiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que reciben terapia con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y terapia concomitante con un IECA incluyendo Perindopril.

Relacionado con la amlodipina:

No se recomienda el uso concomitante con:

Dantroleno (infusión):

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Uso concomitante que requiere cuidado especial:

Agentes inductores del CYP3A4: No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipina. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipina. Se debe tener precaución cuando amlodipina se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Agentes inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Uso concomitante a tener en consideración:

El efecto hipotensor de amlodipina se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14793
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7/420



Otras asociaciones: En estudios clínicos de interacción, amlodipina no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Relacionadas con COVERAM:

Uso concomitante que requiere una precaución especial de empleo:

Baclofeno. Potenciación del efecto antihipertensivo. Si es necesario debe realizarse una monitorización de la presión arterial y de la función renal, y adaptación de la dosis del antihipertensivo.

Uso concomitante a tener en cuenta:

Agentes antihipertensivos (como los beta bloqueantes) y vasodilatadores: El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de perindopril y amlodipina. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede producir una mayor reducción de la presión arterial y por tanto debe valorarse con precaución.

Corticoesteroides, tetracosactida: reducción del efecto antihipertensivo (retención de sales y agua debido a corticoesteroides).

Alfa bloqueantes (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

Amifostina: puede potenciar el efecto antihipertensivo de amlodipina.

Antidepresivos tricíclicos /antipsicóticos/anestésicos: aumento del efecto antihipertensivo y aumento del riesgo de hipotensión ortostática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos de COVERAM sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Amlodipina puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga, abatimiento o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

742 0 010002



Durante el tratamiento con Perindopril o amlodipina administrados por separado, se han observado los siguientes efectos adversos, los cuales, según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas MedDRA son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar en base a los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia/neutropenia	Muy rara	Muy rara
	Agranulocitosis o pancitopenia	-	Muy rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Muy rara
	Anemia hemolítica en pacientes con una deficiencia congénita de G-6PDH	-	Muy rara
	Disminución en la hemoglobina y hematocrito	-	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Muy rara	-
	Hipoglucemia	-	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuente	-
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	Poco frecuente	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	-
	Alteraciones del sueño	-	Poco frecuente
	Confusión	Rara	Muy rara

Dr. Emmanúel Pradere
Director General

Farm. MAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



7/7/95

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	-
	Mareo (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente
	Cefalea (especialmente al inicio del tratamiento)	Frecuente	Frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente	Frecuente
	Temblor	Poco frecuente	-
	Hipoestesia	Poco frecuente	-
	Parestesia	Poco frecuente	Frecuente
	Síncope	Poco frecuente	-
	Hipertonía	Muy rara	-
	Neuropatía periférica	Muy rara	-
	Vértigo	-	Frecuente
Trastornos oculares	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	Frecuente	-
	Angina de pecho	-	Muy rara
	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.	Muy rara	Muy rara

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



7/2/2

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).	Muy rara	Muy rara
Trastornos vasculares	Rubefacción	Frecuente	-
	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	Poco frecuente	Frecuente
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo.	-	Muy rara
	Vasculitis	Muy rara	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuente	Frecuente
	Rinitis	Poco frecuente	Muy rara
	Tos	Muy rara	Frecuente
	Broncoespasmo	-	Poco frecuente
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara
Trastornos gastro-intestinales	Hiperplasia gingival	Muy rara	-
	Dolor abdominal, náuseas	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del tránsito intestinal	Poco frecuente	-
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Poco frecuente

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Firm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

3



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
	Diarrea, estreñimiento	Poco frecuente	Frecuente
	Pancreatitis	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	Muy rara	-
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, ictericia	Muy rara	-
	Hepatitis bien citolítica o colestática	-	Muy rara
	Elevación de las enzimas hepáticas (en su mayoría coincidiendo con colestasis)	Muy rara	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Edema de Quincke	Muy rara	-
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe	Muy rara	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Muy rara	Muy rara
	Alopecia	Poco frecuente	-
	Púrpura	Poco frecuente	-
	Cambio de color de la piel	Poco frecuente	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente	Frecuente
	Erupción cutánea, exantema	Poco frecuente	Frecuente
Urticaria	Muy rara	Poco frecuente	

Dr. Emmanuel Pradere
 Director General

Farm. NAVLA SABBATELLA
 M.N. 14783
 DIRECTORA TÉCNICA
 SERVIER ARGENTINA S.A.



7420

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muy rara	-
	Dermatitis exfoliativa	Muy rara	-
	Fotosensibilidad	Muy rara	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón de tobillos	Frecuente	-
	Artralgia, mialgia	Poco frecuente	-
	Calambres musculares	Poco frecuente	Frecuente
	Dolor de espalda	Poco frecuente	-
Trastornos renales y urinarios	Alteraciones de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente
	Fallo renal	-	Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ginecomastia	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Frecuente	-
	Fatiga	Frecuente	-
	Dolor de pecho	Poco frecuente	-
	Astenia	Poco frecuente	Frecuente
	Dolor	Poco frecuente	-
	Malestar	Poco frecuente	-

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA BABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.



7420

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Amlodipina	Perindopril
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, pérdida de peso	Poco frecuente	-
	Bilirrubina sérica y aumento de las enzimas hepáticas	-	Rara
	Aumento de la uricemia y creatinina sérica, hiperkalemia	-	Frecuencia no conocida

Información adicional relacionada con amlodipina:

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Datos pre-clínicos de seguridad:

Perindopril:

En estudios sobre toxicidad oral crónica (ratas y monos), el órgano blanco es el riñón, con daño reversible. No se observó mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*.

Estudios toxicológicos de reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron ningún signo de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como una clase, han mostrado que induce efectos adversos sobre el desarrollo final del feto, lo que provocó la muerte del feto y efectos congénitos en roedores y conejos: se observaron lesiones renales y un aumento en la mortalidad peri y post-natal.

No se observó carcinogenicidad en estudios a largo plazo realizado en ratas y ratones.

Amlodipina:

Toxicología reproductiva:

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del tiempo del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad:

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SARBATELLA
M.N. 14769
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7 420



hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis:

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m^2) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

Sobredosis:

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

No se han notificado casos de sobredosis con COVERAM en humanos.

Para amlodipina, la experiencia con sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas: los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

Tratamiento: la hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipina, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, inmediatamente después o durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipina, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipina.


Dr. Emmanuel Pradere
Director General


Farm. NATALIA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

7420



Como amlodipina se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

Para perindopril, están disponibles datos limitados de sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con una sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones de electrolitos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado para el caso de sobredosis es una infusión intravenosa de una solución salina normal. Si sobreviene una hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock. Si está disponible, puede valorarse el tratamiento con una infusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. Perindopril puede eliminarse de la circulación sistémica por hemodiálisis. Está indicado el uso de marcapasos para una bradicardia resistente a tratamiento. Se deben monitorizar de forma continua los signos vitales, electrolitos séricos y la concentración de creatinina.

Conservación y estabilidad:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C.

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase (36 meses).

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos.

Mantener este y otros medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nº 55963.

Elaborado en Servier (Ireland) Industries LTD

Representante e Importador

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Libertador 5926, 8 ° piso (C1428ARP) C.A.B.A.

Directora Técnica: Nayla Sabbatella, Farmacéutica.

Dr. Emmanuel Pradere
Director General

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.